

神澤医学賞受賞講演

妊娠時子宮内環境調節機構の基礎的ならびに臨床的研究

— 健康な生児を獲得するための母体ならびに

胎児の適応機序とその異常の解析 —

佐川 典正

京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学 助教授

まず、第2回神澤医学賞を受賞する栄誉をお与え頂きましたことに対しまして、神澤邦雄理事長はじめ神澤医学研究振興財団関係者各位ならびに選考委員会委員各位に心から謝意を表します。また、今回受賞の対象となった研究は、多数の先輩のご指導と同僚研究者の努力の果実ともいえるべきものであります。受賞の栄誉をこれらの皆様に捧げるとともに、改めて心から感謝致します。

完全に健康な児を妊娠・出産させ、個体レベルでも社会レベルでも生命の再生産を確保することは、産科学の最も重要な目的のひとつであります。私達は、この目的を達成すべく、妊娠維持・分娩発来機序に関して、Prostaglandin産生系とその受容体系、ナトリウム利尿ペプチド系、一酸化窒素（NO）—グアニル酸シクラーゼ系を中心に検討してきました。また、臨床的にも重要な母体合併症である妊娠中毒症に関しては、エンドセリン、血小板活性化因子（PAF）、一酸化窒素、ナトリウム利尿ペプチドなど血管作動性因子を中心に母児の病態を解析してきました。さらに、最近では、強力な摂食調節因子で、これまで脂肪細胞に特異的に発現するとされていたleptinおよびその受容体遺伝子がヒト胎盤絨毛細胞にも発現していることをみだし、妊娠成立およびその維持におけるleptinの意義についての解析を進めてきました。

上記の研究内容のうち、本日の講演では、生殖生理とleptinに関する成績を中心にお話したいと思います。

leptin欠損モデル動物の研究から、leptinはエネルギー代謝調節因子としてだけでなく、生殖機能調節因子としても重要であることが知られています。しかし、leptinが過剰に存在した場合の生殖機能への影響に関しては未だ明らかではありませんでした。そこで、私達は、出生後に肝臓にleptin遺伝子を過剰に発現する、leptin過剰発現transgenic（Tg）マウスを用いて、生殖機能に対するleptinの影響を解析しました。その結果、leptin過剰発現Tgマウスでは、生殖機能の発現に密接に関与するとされる脂肪組織を欠如するにも関わらず、膣開口が対照群より早期にみられ、また、発育卵胞数の増加、子宮重量の増加など、性周期の発来が促進されていることが判明しました。すなわち、脂肪細胞由来の物質のうち、leptinが生殖機能の調節因子として主要な役割を果たしていることが示されました。

つぎに、leptinが長期間高濃度に存在した場合の影響についても検討しました。予想に反して、長期間高濃度のleptinが存在すると、マウス生殖機能は抑制されることが判明しました。すなわち、leptin過剰発現Tgマウスでは、対照群が正常な妊娠能を維持している生後13～20週齢ですでに、視床下部GnRH含有量の低下、卵巢機能の低下、妊娠能の低下など、生殖機能の低下が認められました。すなわち、過剰量のleptinは短期的には雌性マウスの生殖機能を促進しますが、長期的には逆に抑制する可能性が示唆されました。

また、妊娠成立後のleptinの意義に関しては、ヒト胎盤絨毛細胞が、遺伝子レベルでも蛋白レベルでもleptinを発現しており、大量のleptinを母体および胎児血中へと分泌していることを明らかにしました。

つぎに、絨毛細胞の異常増殖を伴う絨毛性疾患患者では、血中leptin濃度は正常妊婦血中濃度に比して数倍高値を示し、また、胞状奇胎組織ではleptin遺伝子発現が著しく亢進していました。そして、治療後、患者血中leptin濃度はhCG濃度より迅速に正常非妊婦の値にまで低下しました。

さらに、重症妊娠中毒症合併妊婦では、胎盤絨毛組織におけるleptin遺伝子発現が亢進しており、大量のleptinを母体血中へと分泌していることが判明しました。そして、ヒト絨毛癌由来BeWo細胞培養系および胎盤絨毛組織培養系を用いた検討から、妊娠中毒症胎盤でのleptin遺伝子発現亢進には、胎盤局所での低酸素刺激あるいはprotein kinase Aとprotein kinase Cの活性化が関与している可能性を提唱しました。

このように妊婦血中に増加した胎盤由来のleptinの意義に関しては、今後更に検討していきたいと考えています。

参考文献

1. Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., et al. Nonadipose Tissue Production of Leptin: Leptin as a Novel Placenta-Derived Hormone in Humans. *Nature Medicine*, 3:1029-1033,1997.
2. Sagawa, N., Mori, T., Masuzaki, H., et al. Leptin Production by Hydatidiform Mole. *The Lancet*, 350:1518-1519, 1997.
3. Mise, H., Sagawa, N., Matsumoto, T., et al. Augmented Placental Production of Leptin in Preeclampsia: Possible Involvement of Placental Hypoxia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83:3225-3229, 1998.
4. Yura, S., Sagawa, N., Ogawa, Y., et al. Augmentation of Leptin Synthesis and Secretion Through Activation of Protein Kinases A and C in Cultured Human Trophoblastic Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83:3609-3614, 1998.
5. Yura, S., Ogawa, Y., Sagawa, N., et al. Accelerated Puberty and Late Onset Hypothalamic Hypogonadism in Female Transgenic Skinny Mice Overexpressing Leptin. *The Journal of Clinical Investigation*, 105:749-755, 2000.